



Efectividad de Medicamentos en Neonatología

Introducción

Objetivo

Epidemiología

Farmacología y
farmacocinética

Evaluación clínica

Seguridad

Evaluación
económica y
disponibilidad de
producto

Conclusiones

Recomendaciones

Bibliografía.

Autores de la revisión.

Comité editorial.

Vitamina A en la Prevención de la Morbilidad de los Recién Nacidos Prematuros.

■ INTRODUCCIÓN

Justificación del empleo de suplementos de Vitamina A para la prevención de la morbilidad de la patología relacionada con la prematuridad.

La displasia broncopulmonar (DBP) fue descrita en 1967 por Northway y colaboradores⁽¹⁾ en aquellos recién nacidos prematuros que durante los primeros días de vida presentaban síndrome de dificultad respiratoria y necesitaban oxígeno suplementario. Desde entonces se ha avanzado en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad y en los factores que favorecen su aparición, entre los que el efecto tóxico del oxígeno sobre el pulmón inmaduro es uno de los principales. En aquellos recién nacidos (RN) que desarrollan DBP hay biomarcadores de daño oxidante más frecuentemente que en aquellos otros que no desarrollan DBP⁽²⁾. Se sabe que las concentraciones de antioxidantes en tejidos de animales prematuros se incrementan fundamentalmente al término o cerca del término de la gestación, por ello el recién nacido prematuro es deficitario en sistema antioxidante en sus tejidos⁽³⁾. Por lo tanto es posible que la administración de agentes antioxidantes pueda reducir la incidencia y la severidad de la lesión pulmonar en este grupo de riesgo.

La vitamina A es necesaria para el normal crecimiento del pulmón y para el mantenimiento de la integridad de las células del epitelio del tracto respiratorio⁽⁴⁾. Se ha comprobado como las concentraciones elevadas de ácido retinoico favorecen la diferenciación bronquial⁽⁵⁾ y que los suplementos de Vitamina A son necesarios para el desarrollo normal de las proteínas del surfactante, tanto en su expresión genética como en la síntesis proteica⁽⁶⁾.

Los recién nacidos prematuros, especialmente los de muy bajo peso al nacer, tienen niveles plasmáticos y depósitos en tejido hepático de vitamina A al nacer y proteína transportadora de retinol en rango deficitario y este hecho puede estar relacionado con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar crónica⁽⁵⁾. Además los recién nacidos de muy bajo peso al nacer que desarrollan DBP manifiestan signos evidentes clínicos, bioquímicos e histopatológicos de déficit de vitamina A⁽⁶⁾. El déficit de vitamina A en aquellos que desarrollan DBP es debido fundamentalmente a un inadecuado aporte en el periodo postnatal⁽⁷⁾, además es posible que los requerimientos de vitamina A en aquellos que desarrollan DBP sea mayor que en los que no la desarrollan debido a un aumento de las necesidades relacionado con la regeneración del tejido pulmonar dañado.



OBJETIVO

Definir el grupo de población en el que el empleo de suplementos de vitamina A está justificado para prevenir morbilidad en recién nacidos prematuros y establecer la pauta de administración más adecuada.

EPIDEMIOLOGÍA

La lesión pulmonar en la DBP se produce como consecuencia de la respuesta inflamatoria que diferentes estímulos inducen sobre el pulmón inmaduro para reparar el daño tisular. Esta respuesta inflamatoria puede ser desencadenada en diferentes etapas y con diferente intensidad, tanto en la vida intrauterina (corioamnionitis), como tras el nacimiento⁽⁸⁾.

El papel de la infección intrauterina y postnatal y la respuesta inflamatoria que condicionan ha sido analizado en múltiples trabajos y recientemente revisado⁽⁸⁾.

La incidencia global de este proceso referida por E. Bancalari⁽⁹⁾ para RN con peso entre 500 y 1500 g oscila entre 3 y 43% a las 36 semanas de edad postconcepcional.

En el Hospital Infantil La Paz, de los RN ingresados en 1999, con peso natal inferior a 1000 g, las incidencias fueron 18% y 12,5% en los intervalos de peso natal 500 – 749 g y 750 – 999 g respectivamente, cuando se consideró como criterio diagnóstico, la necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad postconcepcional con cuadro clínico y radiológico compatible^(10,11).

En el estudio de los resultados de morbimortalidad del año 2002 (SEN 1500) de RN con peso inferior a 1500 g, coordinado por la Sociedad Española de Neonatología, en 55 Unidades Neonatales de España, la necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad postconcepcional fue 13,0% (Rango intercuartilico 2,7-20,0) (datos no publicados, disponibles en la página web del estudio). Al estratificar por pesos la frecuencia de DBP en RN entre 501 y 750 g fue 49,3% y entre 751 y 1000 g del 18,8% a las 36 semanas de edad postconcepcional.

La DBP es por tanto un proceso frecuente en el que pueden influir múltiples factores en su desarrollo y en su gravedad⁽¹²⁾.

Las complicaciones tras el alta hospitalaria pueden ser pulmonares, cardiovasculares, gastrointestinales y otras. Las más importantes ocurren en el aparato respiratorio. Se estima un

riesgo del 24% de problemas respiratorios en adolescentes y adultos con esta patología. Los niños con DBP tienen dos veces más probabilidad de desarrollar asma, infecciones del tracto respiratorio inferior y por lo tanto de ser reingresados en la infancia cuando se comparan con niños pretérminos que no desarrollan DBP.

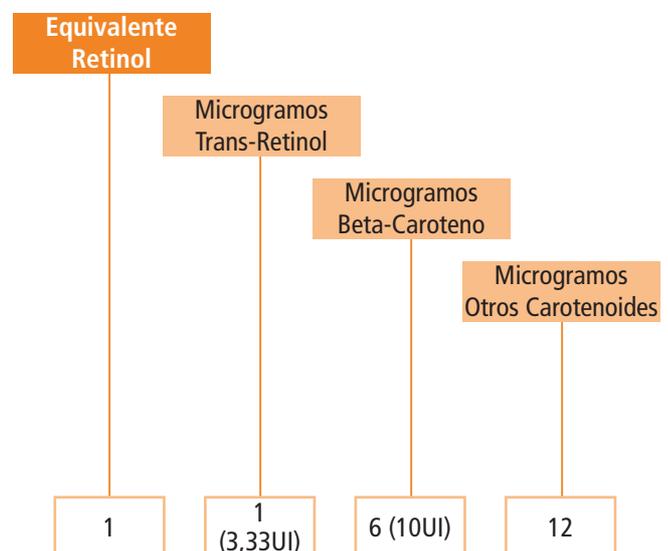
FARMACOLOGÍA Y FARMACOCINÉTICA.

Los derivados de la vitamina A son esenciales para la visión, el desarrollo dental, el crecimiento, la síntesis de hidrocortisona, la diferenciación del tejido epitelial, el desarrollo embrionario y la reproducción. La vitamina A es esencial para el mantenimiento de las membranas de la mucosa ocular, epitelial, de la boca, tracto gastrointestinal y urinario. Además es necesaria para el normal crecimiento del pulmón y para el mantenimiento de la integridad de las células del epitelio del tracto respiratorio.

La vitamina A es una vitamina liposoluble. Las fuentes naturales de la vitamina A incluyen tres componentes de origen animal: retinol; retinal y ácido retinoico y tres de origen vegetal: alfa, beta y gamma carotenos.

Una Unidad Internacional (UI) de vitamina A equivale a 0,3 microgramos de trans-retinol o a 0,6 microgramos de beta caroteno⁽¹³⁾.

La actividad de la vitamina A en los alimentos, se expresa comúnmente en equivalentes de retinol, de forma que en actividad observamos la siguiente equivalencia⁽¹³⁾:





Absorción^(14,15)

Tras administración oral la absorción se realiza en la primera porción del intestino delgado y requiere para ello sales biliares y lipasa pancreática.

Antes de su absorción la vitamina A (excepto el ácido retinoico) debe transformarse en retinol. Los ésteres de retinol son hidrolizados por las hidrolasas pancreáticas y de la mucosa intestinal y el retinal obtenido es reducido a retinol.

El retinol es entonces absorbido por las células de la mucosa intestinal donde es reesterificado de nuevo. Estos nuevos ésteres de retinol (como palmitato) se asocian a los quilomicrones para incorporarse a la circulación sistémica vía linfática.

El retinol alcanza concentraciones plasmáticas máximas a las 4 horas tras su administración por vía oral, la absorción oral se ve favorecida en preparados emulsionados de fase externa acuosa. Parte del retinol es absorbido directamente pasando a la circulación sistémica tras su administración oral, y es transportado por la proteína transportadora de retinol (RBP) en el plasma.

El ácido retinoico ingerido por vía oral es absorbido sin sufrir ninguna transformación a través del sistema venoso portal y es transportado en la circulación sistémica por la albúmina.

Los ésteres de retinol son aclarados de la circulación sistémica por el hígado, donde son almacenados en forma de palmitato.

Tras la **administración intramuscular (im)**, los ésteres de retinol pasan a la circulación sistémica comportándose de la misma forma que aquellos absorbidos por vía oral.

La **administración intravenosa (iv)** de la vitamina A en forma de palmitato de retinol se combina en los preparados multivitamínicos asociados a la nutrición parenteral.

La pobre absorción por vía oral y las pérdidas de hasta un 50% en las preparaciones de administración intravenosa en perfusión continua, justifican el uso de la vía de administración intramuscular en el recién nacido de bajo peso⁽¹⁵⁾.

Distribución, metabolismo y excreción

No existen datos referenciados de las peculiaridades farmacológicas o farmacocinéticas de la vitamina A en los recién nacidos, y no se conoce con exactitud cuál debe ser la concen-

tración plasmática ideal en el recién nacido de muy bajo peso, aunque muy probablemente concentraciones inferiores a 200 mcg/L se pueden considerar como deficitarias y concentraciones inferiores a 100 mcg/L indican depleción severa de los depósitos hepáticos⁽¹⁶⁾.

En adultos aproximadamente el 90% de la vitamina A administrada tanto por vía oral como intramuscular como intravenosa es almacenada en el hígado. La vitamina A (retinol) es movilizada del hígado y transportada en la sangre por la RBP, que lo protege de la oxidación y facilita su paso a los tejidos, y el efecto mediador de la vitamina A en las actividades biológicas.

El retinol que no es almacenado y no protegido por la RBP sufre un proceso de conjugación y posterior oxidación a retinal y ácido retinoico. Estos y otros metabolitos son eliminados por las heces y la orina^(13,15).

Precauciones

En el ensayo clínico de Tyson et al. no se encontró evidencia clínica o bioquímica de toxicidad a las dosis de vitamina A empleadas⁽¹⁶⁾.

Se debe prestar especial atención al riesgo que supone la administración conjunta de vitamina con corticoesteroides postnatales y especialmente dexametasona, por el incremento que induce ésta en los niveles plasmáticos de retinol^(14,15).

Un factor limitante de la administración de vitamina A por vía intramuscular es la escasa masa muscular en este grupo poblacional y la necesidad de la inyección repetida.

No existen estudios de seguimiento a largo plazo para evaluar la seguridad del empleo de vitamina A de forma intramuscular en prematuros de bajo peso⁽¹⁵⁾.

EVALUACIÓN CLÍNICA

Son muchos los estudios que se han diseñado para conocer si el suplemento con vitamina A por encima de las dosis habitualmente empleadas en los preparados multivitamínicos, pueden reducir la incidencia de enfermedad pulmonar crónica en recién nacidos de muy bajo peso.



Varias de las limitaciones encontradas al revisar los estudios controlados con placebo o sin tratamiento para analizar el efecto de la administración postnatal de vitamina A en la prevención de la DBP residen en las diferencias en cuanto a las:

- Vías de administración de la vitamina A
- Dosis total de vitamina A administradas
- Pautas de administración de Vitamina A

Un metaanálisis reciente⁽¹⁷⁾, revisa sistemáticamente los ensayos clínicos con asignación aleatoria y controlados con placebo o sin tratamiento en los que se estudió la eficacia en la reducción de la DBP tras la administración de dosis elevadas de vitamina A en recién nacidos de muy bajo peso. Son siete los estudios incluidos en la revisión sistemática de Cochrane^(16, 18-23).

Diseño de los estudios

De los doce estudios potenciales identificados por el metaanálisis, sólo siete cumplen los criterios de ser estudios con asignación aleatoria y controlados con placebo o sin tratamiento, en recién nacidos de menos de 1500 gramos al nacer y menos de 32 semanas de edad gestacional y en los que se analiza el efecto que los suplementos de vitamina A tienen sobre la mortalidad, el desarrollo de DBP (necesidad de oxígeno suplementario a los 28 días de vida o a las 36 semanas postconcepcionales), desarrollo de retinopatía del prematuro, episodios de infección nosocomial y niveles plasmáticos de vitamina A.

Población estudiada

En todos los casos se eligieron prematuros de menos de 32 semanas de gestación o menos de 1500 gramos de peso al nacer.

Los siete estudios elegidos para el metaanálisis incluyeron un total de 631 recién nacidos tratados con vitamina A y 620 controles. Los pesos de los recién nacidos estudiados variaron desde 401 gramos al nacer hasta 1500 gramos. En todos los estudios los pacientes fueron incluidos en las primeras 96 horas de vida.

Intervención

Administración de suplementos de vitamina A controlada con placebo o con un grupo sin tratamiento.

Una de las limitaciones de los estudios a la hora de comparar el efecto entre ellos y de analizar la acción de la vitamina A, es que tanto el grupo de estudio como el grupo control recibieron vitamina A como suplementos nutricionales estándar. Además, aunque en todos los estudios se midieron los niveles de vitamina A, los resultados no se especifican en todos ellos.

En la mayoría de los estudios la vitamina A se administró en forma de preparado hidrosoluble, intramuscular, en los primeros días de vida (en el cuarto). Las dosis administradas han sido variables (2.000 – 5.000 UI/dosis). En general se administran dosis repetidas con intervalos de 48 a 72 horas, bien tres dosis en una semana o tres dosis semanales durante 4 semanas (gran variabilidad de las diferentes intervenciones, entre 3 y 12 dosis y 3 y 4 semanas de tratamiento).

Solamente en el estudio de Wardle⁽²²⁾, la administración de vitamina A fue vía enteral durante los primeros 28 días de vida a una dosis de 5.000 UI/Kg/día, y en el estudio de Werkman⁽²³⁾ en forma de emulsión lipídica en infusión intravenosa durante 16 horas.

Variables de resultado

Las variables principales de análisis son la mortalidad, el desarrollo de DBP, desarrollo de retinopatía de la prematuridad, infección nosocomial y niveles de vitamina A.

Los efectos adversos analizados en la mayoría de los estudios son el incremento de la presión intracraneal y la aparición de lesiones mucocutáneas.

Análisis de los resultados

Aún cuando el metaanálisis incluye siete estudios, es el estudio de Tyson⁽¹⁶⁾ el que aporta el mayor número de pacientes estudiados (807) y el que por lo tanto tiene mayor peso en los resultados. Es en este estudio en el que se incluyen los pacientes más inmaduros (401-1.000 gramos al nacer), y en el que se administran las dosis más elevadas (5.000 UI IM tres días por semana durante 4 semanas). Igualmente el estudio de Wardle⁽²²⁾ incluye un número importante de pacientes (154) y con pesos inferiores a 1.000 gramos al nacer. En este estudio sin embargo la administración de vitamina A es vía enteral durante el primer mes de vida.

El resultado del metaanálisis en cuanto a las variables estudiadas es:



1 Muerte al mes de vida. Seis de los siete estudios incluidos analizan la muerte al mes de vida. En ninguno de los seis se encuentran diferencias significativas entre el grupo tratado con vitamina A y el grupo control. [RR 0,86 IC 95% (0,66; 1,11); RD -0,02 (-0,06; 0,02)].

2 Necesidad de oxígeno al mes de vida en los supervivientes. Los siete estudios analizan esta variable. Sólo el estudio de Shenai⁽²¹⁾ demuestra una reducción significativa en el grupo tratado. En conjunto en todos los estudios se aprecia una tendencia a la reducción de la necesidad de oxígeno al mes de vida en los supervivientes, pero sin ser significativo. [RR 0,93 IC 95% (0,86; 1,01); RD -0,05 (-0,10; 0,00)].

3 Efecto combinado de muerte o necesidad de oxígeno al mes de vida. Se estudia esta variable en seis de los siete estudios. Sólo en el estudio de Shenai⁽²¹⁾ se observa una reducción significativa en el grupo tratado. Si el metaanálisis se realiza sólo entre los estudios en los que la administración de Vitamina A se realizó intramuscularmente se observa una tendencia a la reducción de este efecto combinado pero de nuevo sin ser significativo. Cuando además se incluye el estudio en el que se administró Vitamina A enteral⁽²²⁾ se observa una reducción significativa del efecto combinado de fallecer o necesitar oxígeno suplementario en los supervivientes al mes de vida. [(RR 0,93 IC 95% (0,88;0,99);RD -0,05 (-0,10;-0,01), NNT 20 (10;100)].

4 Analizando la DBP como necesidad de oxígeno a la 36 semanas de edad postconcepcional corregida sólo un estudio⁽²¹⁾ demuestra una reducción significativa en el grupo tratado. [RR 0,85 IC 95% (0,73; 0,98), RD -0,09 (-0,16; -0,01), NNT 11 (6; 100)]. En los demás estudios no se ha analizado este efecto.

5 Retinopatía de la prematuridad. Sólo se analiza este efecto en dos estudios observándose una tendencia a su reducción en el grupo tratado sin ser significativa. [RR 0,85 IC 95% (0,68; 1,06), RD -0,10 (-0,24; 0,03)].

6 Sepsis nosocomial. Se observa una tendencia a la reducción en su incidencia, no significativa. [RR 0,89 IC 95% (0,76; 1,05), RD -0,05 (-0,11; 0,02)].

7 Efectos adversos. En el estudio de seguimiento⁽²⁴⁾ que se corresponde con el del ensayo de mayor tamaño muestral⁽¹⁶⁾ se ha demostrado como a los 18 – 22 meses de edad corregida, el neurodesarrollo es comparable

entre el grupo que recibió suplementos con vitamina A (Aquasol A) en relación al grupo control que recibía placebo, RR 0,90 IC 95% (0.73-1.08), al igual que el neurodesarrollo y muerte tras el alta RR 0,94 IC 95% (0.80-1.07). En el resto de los estudios, que son a corto plazo, no se han notificado efectos adversos.

■ SEGURIDAD

El tratamiento con vitamina A a las dosis descritas (16,24) es seguro tanto a corto plazo, como en el seguimiento a 18 – 22 meses de edad corregida, de pacientes suplementados con vitamina A en tres dosis semanales, durante cuatro semanas⁽²⁴⁾. Tampoco se han encontrado diferencias significativas entre el grupo de pacientes suplementados con vitamina A, y los que recibieron placebo en el neurodesarrollo o muerte tras el alta.

A las dosis recomendadas no se encuentra evidencia clínica o bioquímica de toxicidad por vitamina A. Las reacciones adversas son las mismas en el grupo tratado que en el grupo control y en ambos casos inferiores al 1%⁽²¹⁾.

Aunque la concentración sérica de retinol es superior en los niños tratados, en ningún caso se aproxima al rango de toxicidad, salvo en los niños tratados simultáneamente con corticoides postnatales.

A las dosis empleadas en los ensayos no es necesario monitorizar niveles plasmáticos.

■ EVALUACIÓN ECONÓMICA Y DISPONIBILIDAD DE PRODUCTO

Actualmente en España los preparados que incluyen vitamina A son complejos multivitamínicos. Sólo existe una formulación en cápsulas de gelatina blanda con 500.000 UI de retinol en forma de palmitato para su administración oral.

No existe ninguna presentación en forma parenteral registrada en España, que incluya exclusivamente Vitamina A.

El estudio de Tyson (16,24) es el único que ha realizado un seguimiento a corto y medio plazo, y empleaba como vitamina A la especialidad farmacéutica Aquasol A® parenteral, comercializada en Estados Unidos.



Aquasol A® parenteral, contiene 50.000 USP unidades de vitamina A palmitato (15 mg retinol) por ml, se presenta en ampollas de 2 mililitros envase de 10 unidades. Además contiene 0,5% de clorobutanol como conservante; 12% polisorbato 80; 0,1% de ácido cítrico e hidróxido sódico para ajustar pH.

Indicado como inyección intramuscular para el tratamiento de deficiencia de vitamina A. En el caso de su administración en recién nacidos de bajo peso, se debe mencionar que los polisorbatos se han asociado con el síndrome E-Ferol, caracterizado por trombocitopenia; disfunción renal, hepatomegalia, colestasis, ascitis, hipotensión y acidosis metabólica⁽²⁵⁾.

Coste tratamiento.

El envase de 10 ampollas de 100.000 UI/2ml tiene un coste de 235,32€. Coste por ampolla 23,53€.

Para cubrir el tratamiento de un niño a las dosis ensayadas de 5.000UI im (0,1 ml). tres veces por semana durante 4 semanas se requieren un total de 12 ampollas lo que supone un coste por tratamiento y paciente de 282,36€.

En las unidades en que sea habitual tener varios pacientes en tratamiento simultáneamente, el coste será menor, al poderse utilizar un vial para varios niños.

CONCLUSIONES

De la revisión de la literatura y teniendo en cuenta las salvedades de los tamaños muestrales de los diferentes estudios, las dosis y pauta de administración de la vitamina A y la repercusión que otros factores de peso en el desarrollo de DBP puedan tener en los pacientes estudiados y que no son comparables entre los diferentes estudios se puede concluir:

- 1 En el momento actual la administración de suplementos de vitamina A se ha identificado como la mejor práctica posible para prevenir la DBP en prematuros (nivel 1 de evidencia: basado en al menos una revisión sistemática de múltiples ensayos clínicos con asignación aleatoria y buen diseño⁽²⁴⁾).
- 2 La administración de suplementos de vitamina A en recién nacidos de muy bajo peso es beneficiosa para reducir las muertes o la necesidad de oxígeno suplementario al mes de vida postnatal (NNT 17-20) y a las 36 semanas de vida corregidas (NNT 14).

- 3 Puede haber también un efecto beneficioso en la reducción de la retinopatía del prematuro y la infección nosocomial.
- 4 La administración enteral de la vitamina A, en el momento actual, no ha demostrado beneficio.
- 5 El mayor beneficio del efecto de la administración de suplementos de vitamina A se observa en aquellos recién nacidos con peso inferiores a 1.000 gramos al nacimiento.
- 6 En el estudio de seguimiento de 18 a 22 meses de edad corregida, disponible en el momento de esta revisión, no se han demostrado diferencias en la evolución entre los pacientes que han recibido suplementos con Vitamina A y los del grupo control.

RECOMENDACIONES

La administración de suplementos de vitamina A ha demostrado ser eficaz para reducir la incidencia de displasia broncopulmonar. Un inconveniente que plantea su uso es la necesidad de recurrir a su administración intramuscular.

■ Población de riesgo en la que la administración de vitamina A puede ser beneficiosa:

- Recién nacidos pretérmino de peso inferior a 1.000 gramos al nacer y dificultad respiratoria precoz, con necesidad de oxígeno suplementario en las primeras 96 horas de vida.
- Recién nacidos pretérmino de peso superior a 1.000 gramos al nacer y riesgo elevado de displasia broncopulmonar.

■ Dosis y pauta de administración:

- 5.000 UI independientemente del peso al nacimiento, tres días por semana, con un intervalo entre dosis de al menos 48 horas, durante 4 semanas.
- Inyección intramuscular profunda, empleando jeringas de 0.3 ml con aguja de calibre "29".
- Se recomiendan medidas de contención del dolor (succión no nutritiva y posturas cómodas en flexión) y se valorará la analgesia con sacarosa oral según el protocolo de cada centro.
- A la vista de la limitación actual sobre datos de seguimiento con esta terapia, se recomienda el registro y seguimiento de los casos tratados al menos durante los dos primeros años de vida.



AUTORES DE LA REVISIÓN

Manuel Sánchez Luna, Lorenzo Sánchez de León, Cristina Fernández Pérez, Francisco José Farfán Sedano.

COMITÉ EDITORIAL

- Ausejo Segura Mónica (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios)
- Bustos Lozano Gerardo (Servicio de Neonatología, Hospital Universitario 12 de Octubre)
- De la Cruz Bértolo Javier (Unidad de Investigación, Hospital Universitario 12 de Octubre)
- Farfán Sedano Francisco José (Servicio Farmacia, Hospital Fuenlabrada)

- Fernández Pérez Cristina (Medicina Preventiva, Hospital Clínico San Carlos)
- Moro Serrano Manuel (Servicio de Neonatología, Hospital Clínico San Carlos)
- Negro Vega Eva (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios)
- Sánchez de León Lorenzo (Servicio de Neonatología, Hospital General de Móstoles)
- Sánchez Luna Manuel (Servicio de Neonatología, Hospital Gregorio Marañón)
- Quero Jiménez José (Servicio de Neonatología, Hospital Universitario La Paz)

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Northway WH Jr, Rosan RC, Porter D. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357-68.
- 2.- Ramsay PL, Hegemier SE, Wearden ME, Welty SE. Attenuation in the post-natal expression of the Clara cell secreted protein is associated with the development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 1999;45:316A.
- 3.- Frank L, Sosenko RS. Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation : posible implication for the premature born infant. *J Pediatr* 1987;110-9.
- 4.- Wong YC, Buck RC. An electron microscopic study of metaplasia of the rat tracheal epithelium in vitamin A deficiency. *Lab Invest* 1971;24:55-66. 1984;45:197-219.
- 5.- Cardoso WV, Williams MC, Mitsialis SA, Joyce-Brady M, Rishi AK, Brody JS. Retinoic acid induces changes in the pattern of airway branching and alters epithelial cell differentiation in the developing lung invitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 12:464-476.
- 6.- Chailley-Heu B, Chelly N, Lelievre-Pegorier M, Barlier-Mur AM, Merlet-Benichou C, Bourbon JR. Mild vitamin A deficiency delays fetal lung maturation in the rat. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;21:89-96.
- 7.- Underwood BA. Vitamina A in animal and human nutrition. In: Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS, eds. *The Retinoids*, I. Orlando, FL: Academic Press;1984:282-392.
- 8.- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1723-29.
- 9.- Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in patogénesis, epidemiology an definition. *Semin Neonatol*. 2003; 8:63-71.
- 10.- Pérez Rodríguez J, Torres E, Cabrera M, Elorza D, Quero J. Enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad. Estrategias para su prevención. *Revista Española de Pediatría* 2002; 58:7-15.
- 11.- Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants; Prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988; 82: 527-32.
- 12.- Vaucher Y E. Bronchopulmonary dysplasia: An Enduring Challenge. *Pediatrics in Review* 2002; 23: 349-358.
- 13.- Drug Facts and Comparisons. Update Edition.
- 14.- Carol K. Takemoto et al. *Pediatric Dosage Handbook*. Lexi-Comp Inc 9 th ed. 2003.
- 15.- Micromedex. *Drug Dex Evaluation*.
- 16.- Tyson JE, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birthweight infants. *N Engl J Med* 1999; 340:1962-1968.
- 17.- Darlow, BA; Graham, PJ. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2003;3:Update Software, Oxford.
- 18.- Bental RY, Cooper PA, Cummins RR, et al. Vitamin A therapy - effects on the incidence of bronchopulmonary dysplasia. *S Afr J Food Sci Nutr* 1994;6:141-145.
- 19.- Papagaroufalos C, Cairis M, Pantazatou E, et al. A trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia [abstract]. *Pediatr Res* 1988;23:518^a.
- 20.- Pearson E, Bose C, Snidow, T, et al. Trial of vitamin A supplementation in very low birth weight infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1992;121:420-427.
- 21.- Shenai JP, Kennedy KA, Chytil F, et al. Clinical trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1987;111:269-177.
- 22.- Wardle SP, Hughes A, Chen S, Shaw NJ. Randomised controlled trial of oral vitamin A supplementation in preterm infants to prevent chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F9-F13.
- 23.- Werkman SH, Peeples JM, Cooke RJ, et al. Effect of vitamin A supplementation of intravenous lipids on early vitamin A intake and status of premature infants. *Am J Clin Nutr* 1994;59:586-592.
- 24.- Ambalavanan N, Tyson JE, Kennedy K, Hansen NI, Vohr BR, Wright LL, Carlo WA, and National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Vitamin A supplementation for extremely low birth weight infants: outcome at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2005;115:249-254.
- 25.- Ficha Técnica del producto Aquasol A Parenteral.

Correspondencia: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Consejería de Sanidad y Consumo. C/ Recoletos, 1. 28001 Madrid. Tel. 91.426.90.17. Fax 91.426.91.38.

Edita: Consejería de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Tirada: 600 ejemplares.

ISSN: 1697-6266 / Depósito Legal: M-12529-2004 / **Imprime:** Consejería de Sanidad y Consumo / S.G.T. Sº AA.GG. Centro Digital de Reprografía.



Comunidad de Madrid

CONSEJERÍA DE SANIDAD Y CONSUMO
Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios